Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Fr. Koch

Über die gleichzeitige Vitamin C und Vitamin B 1 Belastung bei Kranken mit malignen Tumoren und den Einfluß dieser Vitamine auf die Beschwerden des „Röntgenkaters“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Herbert Edel
aus Dresden

1 9 3 9

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Koch

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549601_0027

Die Bedeutung der Vitamine für die menschliche Krankheitslehre ist von Jahr zu Jahr gestiegen. Mit dem Fortschreiten der Kenntnisse des chemischen Aufbaus dieser Stoffe und ihrer Aufgaben bei den Lebensvorgängen gelang es, die Bedeutung der Vitamine auch dort zu erweisen, wo noch vor kurzer Zeit niemand eine solche erwartet hätte. So finden sich auch in der Literatur der Röntgenstrahlentherapie der letzten Jahre Angaben über den günstigen Einfluß von Vitamingaben auf die Beschwerden, die nach Röntgenbestrahlung aufzutreten pflegen und die unter der Bezeichnung „Röntgenkater" zusammengefaßt werden. Diese Erscheinungen, die kurze Zeit nach der Bestrahlung auftreten, können sich in Müdigkeit, Benommenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Durchfällen, ja sogar Temperatursteigerungen äußern. Sie treten heute nicht mehr in so starkem Maße auf wie früher, seit man eine allzugroße einmalige Raumdosis vermeidet und mit der fraktioniert protrahierten Bestrahlungsmethode kleiner Felder arbeitet. Es ist selbstverständlich, daß man gerade bei der Behandlung so schwerer Krankheiten, wie maligner Tumoren, alles anwenden wird, um den Allgemeinzustand der Kranken zu heben und diese zusätz-Bestrahlungsschäden zu vermeiden und zu mildern. Dazu werden Vitaminpräparate empfohlen. Vor allem werden das Vitamin C und das Vitamin B 1 angeführt, auch Kombinationspräparate dieser beiden Vitamine werden für diesen Zweck schon in den Handel gebracht z. B. Dibionta oder Symbion. Es war daher wichtig, einen Einblick in den Vitaminhaushalt der Kranken sowohl vor, als unter der Bestrahlung zu erhalten und festzustellen, ob sich für diese klinisch feststellbare Besserung meßbare Veränderungen z. B. der Vitaminausscheidung im Urin finden würden. Dazu sind längere Zeit laufend an dem Kranken durchgeführte

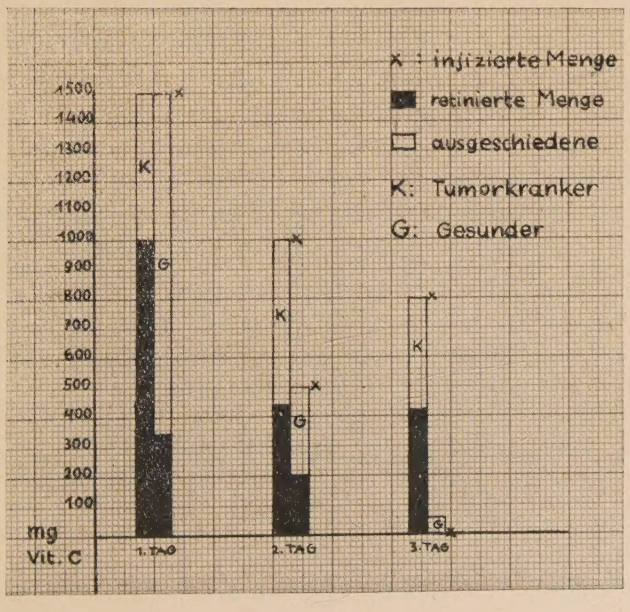
Bilanzbestimmungen vor, wie während der Bestrahlung nötig. Besonders sollte in vorliegender Arbeit das gleichzeitige Verhalten von Vitamin C und Vitamin B 1 untersucht werden, um zu prüfen, inwieweit die gleichzeitige Verabfolgung das Verhalten der Ausscheidungsbilanz der einzelnen Vitamine ändert. Die Untersuchungen wurden an 8 Kranken mit malignen Tumoren etwa 14 Tage hindurch und länger geführt, als Vergleichspersonen dienten 3 klinisch Gesunde.

Das Verhalten des Vitamin C wurde durch Bestimmung der Ausscheidung im Harn mit der Tillmanns'schen Methode festgestellt: Reduktionsprobe mit Dichlorphenolindophenol. (Dieser in saurer Lösung rosa aussehende Farbstoff wird durch die Askorbinsäure zu einer farblosen Leukoverbindung reduziert. Man titriert also, bis die Rosafarbe bestehen bleibt.) Um ein Heruntergehen des Titers im Harn durch längeres Stehen zu vermeiden, wurde der Harn tagsüber alle 3 Stunden frisch untersucht. Auch auf den Nachturin wurde nicht verzichtet, wie von anderer Seite vorgeschlagen (Gaethgens), er wurde morgens untersucht. Gerade nach Belastung mit hohen Vitamin C Dosen wie sie entgegen anderen Methoden angewandt wurden (s. später), und bei reichlichem Nachturin fand sich oft eine große Menge Vitamin C.

Die Prüfung der Vitamin C Ausscheidung ohne Belastung ergab bei 2 gesunden Personen ausgeführt, wie bekannt, nur ganz geringe Mengen Vitamin C in 24 Stunden.

Bei Belastung mit Vitamin C scheidet der gesunde, gut mit Vitamin C versorgte Organismus, fast alles von der zugeführten Menge wieder aus. Anders verhält sich der Kranke mit einem malignen Tumor. Wie Schneider festgestellt hat, besteht bei ihm ein erheblicher Vitamin C Mangel. Der im Defizit befindliche Organismus scheidet nur wenig von der zugeführten Menge wieder aus. Durch fortlaufende Vitamingaben kann der Mangel abgesättigt werden. Um ein Urteil über die Größe dieses Defizits zu gewinnen, sind in der Literatur eine ganze Reihe von Methoden angegeben worden. Genannt sei die von Gaethgens, der täglich

300 mg Vitamin C i. v. gibt und die Größe des Defizits durch die Anzahl der Tage ausdrückt, bis die akute Mehrausscheidung eintritt (d. h. bis zu dem Tage, an dem die Hälfte der Belastungsdosis in 12 Stunden wieder ausgeschieden wird). Diese Absättigungsverzögerung kann bei Gesunden bis zu 4 Tagen dauern; bei schwerem Vitamin C Mangel, wie bei Tumorkranken, müßte man dann verhältnismäßig lange warten. Daher wurde eine Methode benützt, die Vogt an der Röntgenabteilung der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen angegeben hat und die sich auch in vorliegender Arbeit als sehr praktisch erwies. Dabei wird das anfangs bestehende große Defizit durch große Vitamine C Gaben i. v. im Laufe weniger Tage ausgeglichen. Auf e i n e große Dosis gelingt die Absättigung nicht. Durch zwei Parallelversuche an Gesunden konnte ein weiterer Beweis für den Vorteil dieser Methode erbracht werden. Beispiel: (Abb. 1). Es wurden einem Kranken mit ausgedehnten Lungenmetastasen nach operiertem Seminom des Hodens am 1. Tage 1500 mg Vitamin C



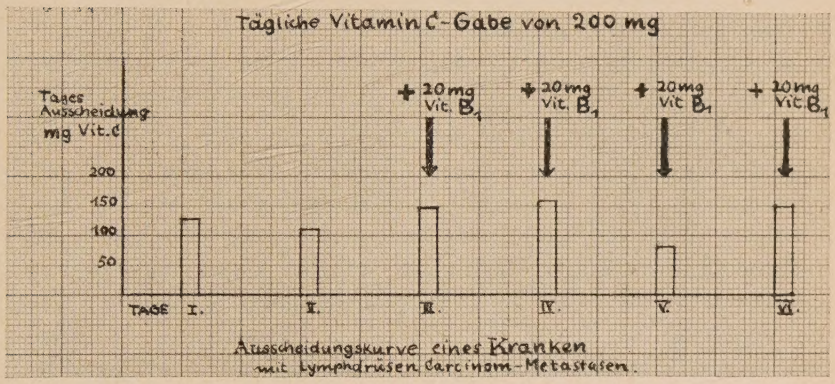
i. v. verabfolgt. Die gleiche Menge einer gesunden Vergleichsperson.

Während der Tumorkranke fast 1000 mg davon retiniert, behält die gesunde Vergleichsperson nur 340 mg und scheidet 1160 wieder aus. Auf eine zweite Injektion von 1000 mg behielt der Kranke immer noch 420 mg. Der Gesunde, der am 2. Tag nur 500 mg bekam, da man mit Steigen der Ausscheidung die Zufuhr entsprechend verringert, behielt davon nur 200 mg. Den weiteren Verlauf zeigt die Abbildung. Diese Versuche, die auch bei anderen Tumorkranken in Vergleich mit Gesunden zu fast gleichen Zahlen führten, zeigen also, daß man bereits am 1. Tag der Injektion einen schnellen Einblick in die Größe des bestehenden Defizits bekommt. (Daß die retinierten Mengen vielleicht nicht als absolute Zahlen verwertet werden können, darauf ist von anderer Seite hingewiesen worden.) Wachholder und Hamel erklärten es mit einer „spezifisch-dynamischen Wirkung": bei Zufuhr hoher Vitamin C Mengen wird ein Teil der Askorbinsäure durch Oxydation verbraucht. Diese Mengen dürfen also nicht als zum Sättigungsdefizit gehörig betrachtet werden.

Wenn man so mit einigen großen Dosen das „aktuelle Defizit" abgesättigt hat, so braucht man nur noch mit fortlaufenden kleinen Dosen (meist wurden 200 mg gegeben) den eigentlichen täglichen Bedarf decken, der bei verschiedenen kranken Personen etwa zwischen 50 bis 150 mg lag, bei der einzelnen Person aber durch viele Tage hindurch sich nur unwesentlich änderte. Andererseits nahm bei diesen auf eine bestimmte Vitamin C Menge eingestellten Kranken die Ausscheidung deutlich zu oder ab, bei Vermehren oder Heruntergehen in der Zufuhr. Die Ausscheidungskurve brachte dann einen deutlichen Ausschlag, sie zeigte Veränderungen also empfindlich genug an.

Nun wurde der Einfluß einer zusätzlichen Vitamin B 1 Belastung auf diese auf eine bestimmte Vitamin C Menge eingestellte Ausscheidungskurve geprüft. Die Vitamin B 1 Belastung wurde mit 20 mg in Form von „Benerva forte" ausgeführt. Diese 20 mg wurden i. v. verabfolgt, da bei parenteraler Verabreichung

wie Drigalski feststellte, die Stuhlausscheidung sich nicht ändert, die Mehrausscheidung nur im Urin erfolgt, im Gegensatz zur peroralen Verabreichung, wobei ein grßer Teil im Stuhl ausgeschieden wird. Eine Beeinflussung der täglichen Vitamin C Ausscheidung unter dieser doch hohen, unphysiologischen Belastung konnte nicht festgestellt werden.



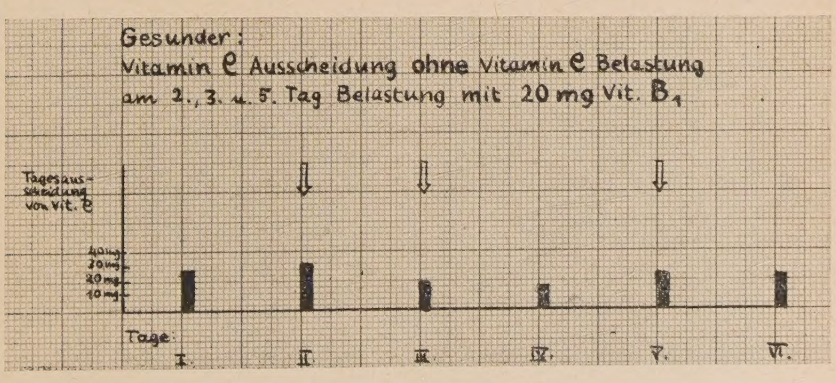
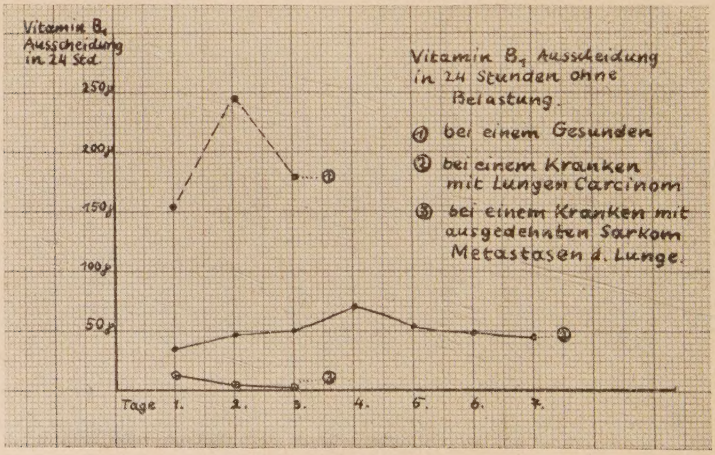


Abb. 2 und 3 zeigen zwei Beispiele für die gleichbleibende

Vitamin C Ausscheidung bei gleichzeitiger Vitamin B 1 Belastung, die sich in 5 Versuchsreihen an verschiedenen Kranken ergaben. Auch eine Aenderung dieser Belastungswerte bei einsetzender Bestrahlung oder an bestrahlungsfreien Tagen und bei fortdauernder Bestrahlung konnte in den ausgeführten Versuchsreihen nicht festgestellt werden. Auch die Vitamin C Ausscheidungskurve von eingestellten Patienten ohne Vitamin B 1 Belastung ändert sich unter Röntgenbestrahlung nicht.

Nun sollte das Verhalten der Vitamin B 1 Ausscheidung näher untersucht werden. Es wurde die Ausscheidung im Urin dazu benützt. Angewandt wurde die von Ritsert modifizierte Methode von Karrer und Kublin, die sich vielen Untersuchern bewährt hat und heute allgemein dazu angewandt wird. Das Aneurin wird dabei mit Kaliumferricyanid zu Thiochrom oxydiert. Die violette Flurescenz des in der Testlösung enthaltenen Thiochroms wurde vor der Hanauer Quarzlampe und vorgesetztem Filter mit einer Vergleichslösung bekannten Thiochromgehalts verglichen. Der Vitamin B 1 Gehalt des 24 Stunden Sammelharns von Gesunden liegt, wie Schneider und Burger feststellte, etwa zwischen 100 bis 400 γ. Bei Tumorkranken dagegen fanden sich wesentlich niedrigere Werte, wie auch Schneider fest-



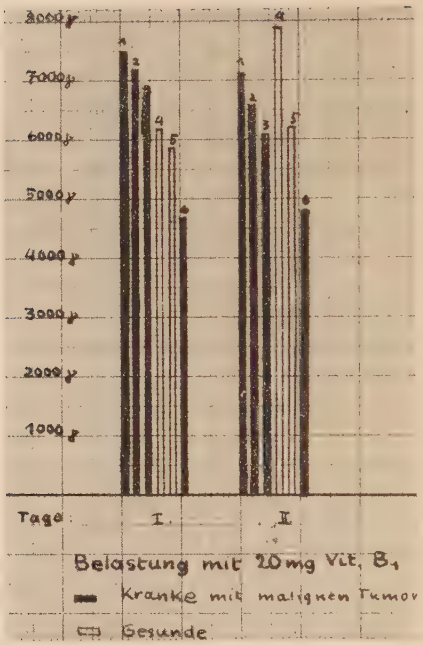
gestellt hatte. Nach seinen Angaben kann bei Kachexie die Ausscheidung bis zu Null sinken. Abb. 4 zeigt als Beispiel die Vitamin B 1 Ausscheidung ohne Belastung bei 2 Kranken mit malignen Tumoren. Auch hier zeigt die Ausscheidung eines Schwerkranken mit ausgedehnten Metastasen eines Sarkoms in der Lunge sehr niedrige Werte.

Ein verwertbarer Einfluß unter der Bestrahlung auf die Ausscheidungskurve ohne Belastung konnte nicht festgestellt werden.

Nun wurde das Verhalten der Ausscheidung ohne Belastung von Vitamin B 1 bei gleichzeitigen Vitamin C Gaben untersucht (Abb. 5). Auch dabei ergab sich keine verwertbare Veränderung der Vitamin B 1 Ausscheidung bei Vitamin C Gaben von 1500, 1000 500 mg usw., an aufeinander folgenden Tagen.

Vitamin B_1 in 24 Stunden ausgeschieden	Verabreichte Vit C-Menge	Tage
35 g	1500 mg	1.
46 g	—	2.
50 g	1000 mg	3.
72 g	500 mg	4.
54 g	500 mg	5.
50 g	500 mg	6.
45 g	400 mg	7.

Nach Prüfung der Vitamin B 1 Ausscheidung ohne Belastung sollte nun eine Vitamin B 1 Belastung ausgeführt werden. Mit der Frage einer Belastungsmethodik haben sich u. a. Schröder und v. Drigalski näher befaßt. Es wurde untersucht, ob eine Vitamin B 1 Belastung von Tumorkranken im Vergleich zu Gesunden einen ähnlichen Unterschied zeigen würde, wie es bei der Vitamin C Belastung der Fall war, der Kranke nämlich viel retiniert, der Gesunde viel wieder ausscheidet. Dabei ergaben sich aber keine verwertbaren Abweichungen im Verhalten der Kranken zu Gesunden, wie ein Beispiel in Abb. 6 zeigt.



Die Höhe der Ausscheidung bei einer Belastung von 20 000 γ lag bei beiden etwa um 6 000 γ. (Diese Zahlen stimmen mit einer Angabe von Schröder überein, der bei einer ausgeführten Belastung von 20 000 γ einen Wert von z. B. 6 851 erhielt.) Karrer, Ritsert, von Drigalski, u. a. haben darauf hingewiesen, daß bei steigenden Dosen die Ausscheidung prozentual geringer wird, bei der hohen Dosis vn 20 mg also verhältnismäßig wenig wieder erscheint. Harris und Long nehmen an, daß der Vitamin B 1 Stoff im Gewebe zerstört wird. Eine Beziehung in der Größe der Ausscheidung bei Belastung zur Größe der vorher mehrere Tage bestimmten Leerausscheidung fanden wir bei unseren Kranken ebensowenig wie Schröder. Bei tagelang fortgeführten Belastungen mit 20 mg Vitamin B 1 lagen die am häufigsten gefundenen Werte bei etwa 6,7 mg 24 Stunden Ausscheidung. Mitunter traten ziemliche Schwankungen bei Kranken auf, nach oben, und auch nach

unten. Eine so gleichmäßige Ausscheidung wie sie bei gleichbleibender Vitamin C Belastung besteht, ist jedenfalls nicht die Regel (s. Abb. 7).

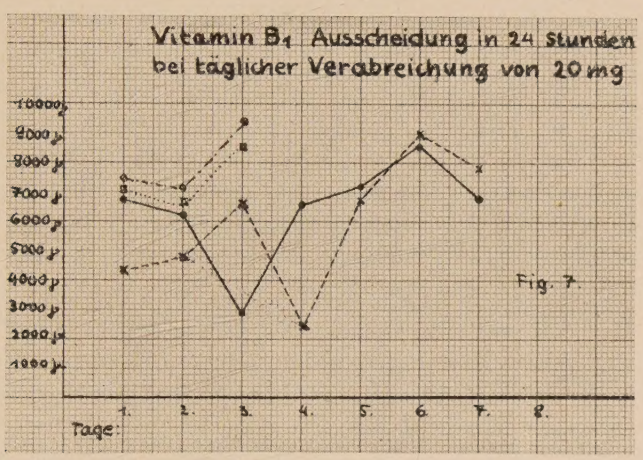


Fig. 7.

Schröder schreibt, daß er bei fortlaufender Belastung völlig unterschiedliche Werte erhalten habe. v. Drigalski hat bei fortlaufenden Injektionen von 10 mg täglich subcutan bei seinen Versuchsreihen festgestellt, daß die Ausscheidung von Gesunden und Kranken (nicht Tumorkranken) 50 % der Belastungsdosis nie übersteigt, sogar mit der Dauer der Belastung geringer wird. Dafür ergab sich bei unseren Kranken kein Anhalt. Da unsere Vitamin B 1 Ausscheidung so beträchtliche Schwankungen zeigt, ist sie nicht geeignet, Aenderungen, wie sie bei Einsetzen der Röntgenbestrahlung und bei zusätzlicher Vitamin C Belastung möglich wären, aufzuzeigen.

Bei Einsetzen der Röntgenbestrahlung ergaben sich keine irgendwie verwertbare Aenderungen dieser Vitamin B 1 Belastungskurve und ebensowenig bei gleichzeitigen, wechselnd hohen Vitamin C Gaben. Bei Absetzen der Vitamin B 1 Dosen werden an den folgenden Tagen noch weitaus höhere Werte gefunden, als in der Ausscheidung vor der Belastung, während die Vitamin C Ausscheidung nach Absetzen der Dosen sehr schnell stark sinkt.

Zur Beurteilung, ob durch die gleichzeitige Anwesenheit beider Vitamine im Urin vielleicht Reaktionen ablaufen und eine gegenseitige Beeinflussung stattfinden würden, also damit quantitative Aenderungen möglich wären, wurde auch ein Modellversuch ausgeführt und das gegenseitige Verhalten von Vitamin C und Vitamin B 1 geprüft. Einem Harn von festgestellten Vitamin B 1 Gehalt setzte man eine größere Menge Vitamin C zu. Die Gegenwart von Vitamin C ergab keine Veränderung des gemessenen Vitamin B 1 Wertes. Ebensowenig änderte sich in einem zweiten Versuch der gemessene Vitamin C Reduktionswert bei Gegenwart größerer Mengen von Vitamin B 1 im Harn.

Bei der klinischen Beobachtung der untersuchten Kranken hatte man den Eindruck, daß Kranke, die mit Vitamin C und Vitamin C und B_1 vorbehandelt waren und deren Defizit ausgeglichen wurde, die einsetzende Bestrahlung besser vertragen. Auch die unter der Bestrahlung mit Vitamin behandelten Kranken schienen frischer, weniger abgeschlagen und blieben bei gutem Appetit. Schädigungen durch die Vitamingaben wurden auch bei den angewandten hohen Vitamin B 1 Dosen von 20 mg nicht festgestellt. Ganz allgemein gilt im Schrifttum die Möglichkeit einer Vitamin B 1 Ueberdosierung als nicht bestehend. Auch wurden in Selbstversuchen keine Nebenwirkungen weder bei Vitamin B 1 noch bei Vitamin C bei den oben erwähnten Dosen festgestellt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Koch, Herrn Oberarzt Dr. Bauer, sowie Herrn Ass.Arzt Dr. Vogt für die Ueberlassung und Förderung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Der Firma Hoffmann la Roche danke ich für die freundliche Ueberlassung ihrer Präparate: „Benerva forte", „Redoxon" und den Vitamin C Indikator Dichlorphenolindophenol.

Schrifttum

Bomskow: Methodik der Vitaminforschung. Leipzig 1935.

W. v. Drigalski: Zerstörung von parenteral zugeführtem Vitamin B 1, zugleich ein Beitrag zur Frage einer Vitamin B 1 Belastung. Kl. W. 18, Nr. 3, S. 99.

Gaethgens: Praktische Richtlinien zur Durchführung und Beurteilung einer Vitamin C Bilanz des Menschen. Kl. W. 1938, 21, 724.

Gordonoff u. F. Ludwig: Vitamin und Carzinom. Zeitschr. f. Krebsf. 47. Bd.

— —: Ueber die Bedeutung der Vitamine für die Krebstherapie. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 46, S. 73.

Ritsert: Zur Aneurinbestimmung im Harn nach der Jansen'schen Thiochrommethode D. M. W. 1938, Nr. 14, S. 481.

— —: Ueber die Ausscheidung von peroral und parenteral zugeführtem Aneurin. Kl. W. 17, Nr. 40, S. 1397.

Schneider und Burger: Der Vitamin B 1 Spiegel im Blut und Urin und seine Veränderung bei den Hyperthyreosen und bei der Krebskachexie. Kl. W. 17, Nr. 26, S. 905.

Schneider: Die Rückwirkung der Krebskrankheit auf den Vitaminhaushalt. Arch. Kl. Chir. 42 (1938) 71.

Schröder: Untersuchung über den Stoffwechsel des Vitamin B 1 am Gesunden und Kranken. Kl. W. 18, Nr. 5, S. 148.

Sponheimer: Vitaminbehandlung von Strahlenschäden. D. M. W. 1938, 40, S. 1146.

Stepp und Schröder: Ueber den Antagonismus der Vitamine und seine Bedeutung für die Vitamintherapie. Kl. W. 1936, 15 u. 16, S. 548.

Vogt: Ueber den Vitamin C Verbrauch bei Tumorkranken und bei der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 25. 7. 39.

Wachholder u. Hamel: Zur Bestimmung und Bedeutung

der Vitamin C Ausscheidung im Urin. Kl. W. 1938, 1, S. 10.
Weißwange: In Holfelder: Die Röntgen-Tiefentherapie. Leipzig 1938.
Widenbauer u. Sahn: Ueber Chemische Vitamin C Bestimmungsmethoden. 17. Nr. 40, S. 1407.

Lebenslauf

Am 9. 1. 1914 wurde ich als einziger Sohn des 1916 im Weltkrieg gefallenen Kaufmanns Paul Emil Edel und seiner Frau Ida Edel geb. Lamm in Dresden geboren. Dort besuchte ich das Wettiner Gymnasium und legte 1933 die Reifeprüfung ab. Von 1933 bis 1934 studierte ich an der Akademie für Kunstgewerbe in Dresden. Dann begann ich das med. Studium in Tübingen. In meinen klinischen Semestern war ich in Jena, München, Berlin und Tübingen, wo ich am 8. 9. 1939 mein Staatsexamen bestand.